遺傳子의 기초知識

—항체의 유전자—

박 경 숙 옮김
〈誠信女大 교수〉

84년 1월호부터 連載되었던 遺傳子에 관한 基礎知識은 이번호를 마지막으로 連載를 끝냅니다.

◇ 연가식의 암호문

일본에는 옛날부터 내려오는 連歌라는 형식의 歌辭가 있는데 이것은 몇 사람이 노래의 긴 귀절 짧은 귀절을 번갈아 읊어가며 전체적으로는 일련의 긴 가사를 만들어 나가는 것이다.

이런 연가와는 조금 다르지만 항체의 다양성은 각각의 유전자가 읊조리는 몇 개의 암호문의 조합에 의해 이루어졌다는 것이 최근의 연구에 의해 밝혀졌다.

우리는 여러 가지 세균과 바이러스에 대해 항체를 만들 수가 있다. 우리는 또한 미생물뿐만 아니라 계란, 우유 또는 동물이나 생선의 단백질과 다당류 등, 실로 여러가지의 것을 자기 체내물질과는 다른 것, 즉 「항원」으로 인식하여 그것들이 체내에 침입하면 그것에 대한 「항체」를 만든다. 지금까지 자연계에는 없었던 것, 예를 들어 새로 합성된 약품이나 플라스틱 등에 대해서까지 인간이나 동물이 항체를 만든다는 것도 알려져 있다. 사람을 비롯한 포유동물은 적어도 100만 종류의 항원에 대하여 그것에 대응하는 항체를 만드리라고 상상된다.

동물은 100만 종류나 되는 열쇠의 홈을 항체 단백질로써 마련하지 않으면 안된다고 한다면 그들 항체의 유전자도 100만 종류가 있어야 하고 각각 다른 암호문으로서 DNA위에 배열되어 있어야 할 것이다. 그것은 실제의 우리의 DNA의 100% 이상을 차지하는 것이므로 그런 일은 있을 수가 없다.

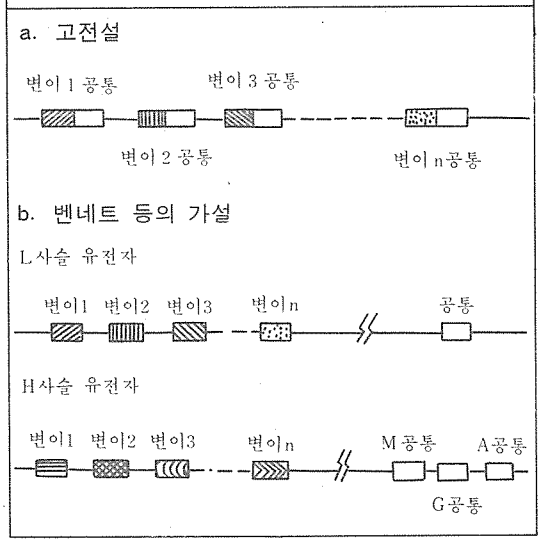
유전학자들은 동물의 교배실험을 통하여 이것을 확인하기 시작했다. 먼저 알게 된 것은 L사슬을 지배하는 유전자는 어느 염색체에, H사슬의 유전자는 다른 또 하나의 염색체에 실려있다는 것이었다. 〈그림 43-1〉과 같이, 항원 결합용 홈은 L사슬과 H사슬의 협력으로 만들어져 있으므로, L사슬과 H사슬이 각각 1,000 종류가 있다면 그것들이 조합하여

1,000종의 L사슬×1,000의 N사슬=
1,000,000 종의 항체

를 만드는 것이 가능하다. 그래서 어느 염색체에는 1,000종류의 L사슬 유전자군이, 또 다른 한 개의 염색체에는 1,000종류의 H사슬 유전자군이 배열되어 있는 것이 된다.

예를 들어 L사슬 염색체에는 〈그림 44－Ⅰa〉와 같이 L사슬의 공통부위의 암호문이 한 벌로 되어 반복하여 씌어져 있고, 그중 변이부위의 암호문만이 1,000종류의 변화를 보이고 있는 것이 된다. H사슬용의 염색체에서도 마찬가지 방식으로, 그러나 다른 암호문이 배열되어 있을 것이다.

〈그림 44－Ⅰ〉 항체 유전자 배열의 가설



이와 같이 생각하면 100만 종류의 항체를 만들기 위한 설계도는 그렇게 많은 자리를 차지하지 않아도 된다. 이것으로 다양한 항체를 위한 유전자 배열의 수수께끼는 풀린 듯이 보였다.

그런데 유전학자들은 〈그림 44－Ⅰa〉의 배열 방식에 의문을 품게 되었다. 그것은 다음과 같은 사실로부터 생긴 의문이었다.

①L사슬과 H사슬의 공통부위의 유전자배열을 목표로 하여 쥐로 정밀한 교배실험을 하여 유전자지도를 만들어 보면, H사슬의 공통부위 유전자는 좁은 장소에 꽉 끼어 있어, 도저히 1,000개의 유전자가 거기에 배열되어 있으라고는 생각할 수 없다. L사슬 유전자도 마찬가지로 지극히 좁은 범위에 존재하고 있다.

②L사슬 또는 H사슬의 유전자가 만일 〈그림 44－Ⅰa〉와 같이 배열해 있다면 공통부위의 암호문도 1,000번쯤 반복하여 배열해 있을 것이다. 그렇게 많은 반복이 있으면 긴 세월 동안에 일어날 변이에 의해 많은 종류가 나오게 될 터인데 실제로는 공통부위의 종류는 약간밖에 없다(예를 들어 H사슬 공통부위의 종류는 기껏해야 IgM, IgG, IgA 등의 몇 종류밖에 없다).

이와 같은 유전학자들의 연구결과를 정리하여 벤네트(J.C. Bennett)들과 에델만(G.M. Edelmann)은 「항체유전자는 〈그림 44－Ⅰb〉에 보인 것처럼 많은 종류의 변이부위 유전자와 한 개 또는 몇 개의 공통부위 유전자로 나뉘어 나란히 배열해 있는 것이 틀림없다」라고 말하였다. 이것은 1971년 경의 일이었다. 그 후부터 1977년에 이르는 동안 K. 아이히만과 O. 메케라의 연구 팀은 여러 가지 쥐에 대한 항체 생산 능력의 유전상태를 조사하여, 그 결과로부터 항체의 H사슬의 변이부위를 지배하는 유전자는 예상대로 많이 있고 〈그림 44－Ⅰb〉와 같이 공통부위의 유전자와는 조금 떨어진 곳에 배열하고 있다는 것을 증명하였다. 만일 이 주장이 사실이라면 분자유전학의 상식이 된 「한개의 폴리펩티드는 한 개의 유전자를 주형으로 하여 만들어진다」는 생각이 깨뜨러지게 되는 것이다.

◇ 다섯 개의 암호철

지금부터 30년쯤 전부터 유전자의 본체가 DNA라는 것이 알려지고, 또 유전자를 분자수준에서 파악하게 되었다. 그리고 그것의 본질이 단백질의 설계도라는 것이 밝혀졌다.

그 결과 유전자의 최소단위는 단백질을 구성하는 한 개의 폴리펩티드의 설계도가 되는 DNA의 암호문이라고 생각하게 되었다. 그리고 그보다 조금 전에 세균유전학에서 생각되었던 유전자의 최소단위인 「시스트론」이라는 이름이 이 암호문을 가리키는 이름으로 되었다. 이것은

1955년 경의 일이다.

한 개의 폴리펩티드가 시스트론이라는 이름의 하나의 암호문에 따라 만들어진다－여러 가지 생물의 유전자와 단백질 합성을 조사한 범위내에서는 이 원칙에 모순되는 사실은 발견되지 않았으므로, 분자생물학자들은 이 원칙은 고등생물을 포함하는 모든 생물에게 적용된다고 생각하고 있었다.

그런데 1970년이 되면서 교배실험에 의존하는 유전학자들은, 항체의 유전자에 관해서는 「1시스트론→1폴리펩티드」의 원칙에 분명히 위배되는 데이타를 제공하여 새로운 학설을 수립했던 것이다. 그것은 그때까지 분자유전학에 의해 억눌렸던 교배실험 유전학의 최초의 반격이었다고 해도 된다.

〈그림 44－Ib〉의 가설이 옳은가 아닌가는 실제로 항체의 유전자 DNA를 추출하여 그 구조를 조사해 보면 명확하게 파악될 것이다. 바로 그때 DNA재조합기술이 개발되었기 때문에 특정 유전자를 추출하여 그 양을 측정하고 구조를 조사할 수 있게 되었다.

최초에 이러한 기술을 사용하여 항체유전자의 구조해명에 도전한 사람들은, 스위스의 면역연구소에서 일하고 있던 일본의 도네가와(利根川進), 미국의 NIH의 레다(Leder), 또 레다의 연구소에 있다가 일본의 東京대학으로 되돌아온 본쇼(本庶佑：현재 오오사카 대학교수)등의 세 사람이다.

이들의 연구에 의해 1974년부터 5년쯤 사이에 쥐의 항체유전자의 DNA구조에 대하여 다음과 같은 중대한 사실이 연달아 발견되었다.

① L사슬도 H사슬도 변이부위의 유전자는 많은 종류가 있지만, 공통부위의 유전자는 한 개밖에 없었다.

② 생식세포나 항체생산을 하지 않는 체세포에서는 변이부위 유전자군과 공통부위 유전자군이 서로 떨어진 곳에 존재한다. 즉 〈그림 44－Ib〉의 모식도는 옳았다.

③ 그런데 항체를 생산하고 있는 세포에서는 변이부위 유전자군 중의 한 개의 변이부위 유전자와 공통부위 유전자가 결합하여 있고, 그 세포는 결합된 변이부위 유전자와 공통부위 유전자의 암호문을 바탕으로 하고있다.

④ 연결된 변이부위 유전자와 공통부위 유전자의 암호문 사이에는 단백질의 설계도가 될 수 없을 문장이 약 2,000뉴클레오티드의 문자로 철해져 있었다. 이것은 보통 단백질의 유전자에서 보이는 개재배열의 일종이었다. 공통부위의 암호문도 2련(連) 내지 3련의 개재배열에 의해 분할되어 있었다.

⑤ H사슬의 변이부위용 유전자군의 암호문은 모두 같은 길이가 아니고, 한 개의 H사슬 변이부의 83%의 길이에 해당하는 아미노산 배열의 설계도가 될 만한 긴 암호문군($V_1 \cdot V_2 \cdots\cdots V_i$)과 2%의 길이에 해당하는 아미노산 배열의 설계도가 될 짧은 암호문구($D_1 \cdot D_2 \cdots\cdots D_m$)으로 구성되어 있었다.

⑥ 상상도 못한 일도 발견되었다. 비항체생산세포에서는 H사슬 변이부위의 길이의 나머지 5% 부분을 관장하는 암호문군($J_1 \cdot J_2 \cdots\cdots J_n$)이 H사슬 공통부위의 암호문의 바로 가까이에 접하고 있었다.

⑦ 항체생산세포에서는 V군, D군, J군의 암호문 중에서 각각 한 개씩을 선택, 결합하여 일련의 변이부위의 암호문으로 하고(예를 들면 $V_6 \cdot D_3 \cdot J_2$), 다시 공통부위의 암호문과 연결하여 H사슬 전체의 유전자로 만들고, 이것을 설계도로 하여 H사슬을 합성하고 있었다.

⑧ L사슬에 대해서도 마찬가지로 V군과 J군의 암호군이 발견되었고 각각 한 개씩을 선택하여 L사슬 변이부위를 만들고 공통부위 유전자와 합쳐서 L사슬 유전자를 구성하고 있었다.

⑨ L사슬, H사슬 어느 경우도 연결된 DNA의 암호문대로 전사가 일어나고, 합성된 RNA분자의 개재배열 부분이 제거되어 mRNA가 된다. 이것을 바탕으로 하여 항체단백질이 합성되게 되어 있었다.